



Association study between epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor polymorphisms and endometriosis in a Japanese population

稻垣, 美恵子

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2007-11-14

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙2963

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2002963>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



氏 名 稲垣 美恵子
博士の専攻分野の名称 博士（医学）
学 位 記 番 号 博ろ第 2020 号
学位授与の要 件 学位規則第 5 条第 2 項該当
学位授与の日 付 平成 19 年 11 月 14 日

【 学位論文題目 】

Association study between epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor polymorphisms and endometriosis in a Japanese population (子宮内膜症における epidermal growth factor(EGF)ならびに EGF receptor(EGFR)遺伝子多型の解析)

審 査 委 員

主 査 教 授 松尾 雅文
教 授 西尾 久英
教 授 藤澤 正人

子宮内膜症の発症において、複数の遺伝子の機能発現と環境因子との関連が注目されている。Epidermal growth factor(EGF)は上皮成長因子で細胞の成長、増殖、分化において重要な役割を担っており、これまで子宮内膜症細胞のDNA合成促進や増殖への関与が報告されている。Epidermal growth factor receptor (EGFR)はEGFやtransforming growth factor(TGF α)の受容体として知られており、EGF/EGFR結合は細胞増殖、血管新生、癌の浸潤、転移などにおいて重要な役割を果たしている。これまでにHsieh et al.¹が台湾人におけるEGFR+2073T alleleの出現頻度が、子宮内膜症患者群でコントロール群に比し有意に高かったという報告をしており、EGFR+2073 A/T遺伝子多型が子宮内膜症の発症に関与している可能性が示唆されている。しかし他人種での報告はなく、また子宮内膜症とEGF遺伝子多型についての報告はみられない。今回、日本人子宮内膜症症例においてEGF、EGFR遺伝子多型を解析し、これら遺伝子多型の日本人子宮内膜症発症への関与を遺伝疫学的に検討した。

【方法】本学医学倫理委員会の承認のもとインフォームドコンセントを得た日本人子宮内膜症患者 146 例と、コントロール群として健常女性新生児 181 例を対象とした。疾患群については the revised American Fertility Society (rAFS) classification system に従い、病気進行別に I 期(n=10)、II 期(n=8)、III 期(n=29)、IV 期(n=99) に分類した。対象者の血液から Genomic DNA を抽出し、本遺伝子領域に特異的なプライマーを用いて PCR 施行後、EGFR +2073 A/T および EGF +61 G/A 遺伝子多型をそれぞれ酵素 *Alu*I、*Bsr*I を用いた restriction fragment length polymorphism (RFLP) によって解析し各遺伝子多型分布と対立遺伝子出現頻度を両群間で比較した。EGFR(+2073A/T)の多型解析については forward 5'-ATATATGCCAAAGAACGAGTAG-3', reverse 5'-TGATCAGGGACAGAGGACAG-3' の primer を用いて、多型部位を含む DNA 断片を PCR 増幅し、その PCR 産物を制限酵素 *Bsr*I にて切断した。次に、この制限酵素処理された PCR 産物を ethidium bromide (0.1 μ g/ml)を含む 2 % agarose gel 上で電気泳動し、遺伝

子型 (A/A、A/T、T/T) を判定した。EGF(+61A/G)についても同様に PCR-RFLP 法を用いて解析を行った。forward 5'-TGTCACTAAAGGAAAGGAGGT-3'; reverse 5'-TTCACAGAGTTAACAGCCC-3' の primer を用いて PCR 増幅した DNA 断片を、制限酵素 *Alu*I にて切断した後に電気泳動し遺伝子型 (A/A、A/G、G/G) を判定した。【成績】EGF および EGFR 遺伝子多型分布ならびに各対立遺伝子出現頻度は、疾患群とコントロール群で有意な相関を認めなかった (EGF : p = 0.34, EGFR : p = 0.37)。また stage III~IV の重症子宮内膜症群とコントロール群との比較でも有意な相関を認めなかった。【考察】EGF+2073A/T 遺伝子多型はこれまで口腔癌、全身性エリトマトーデスなどの疾患への関与が報告されている。また Hsieh et al.は台湾人における EGFR+2073T allele 出現頻度が、子宮内膜症患者群において 56.6%でありコントロール群の 44.6%に比し有意に高かったと報告している。今回我々の研究では日本人において EGF +2073A/T 遺伝子多型分布ならびに各対立遺伝子出現頻度は、疾患群とコントロール群で有意な相関を認めなかった。この結果の乖離については人種差、環境、コントロール群の設定の違いなどが理由として考えられる。一方 EGF+61G/A 遺伝子多型は悪性黒色腫、胃癌、神経芽腫などの疾患への関与が報告されている。今回子宮内膜症との関連については最初の報告となるが、本研究では EGF 遺伝子多型分布ならびに各対立遺伝子出現頻度は、疾患群とコントロール群で有意な相関を認めなかった。

【結論】EGF および EGFR 遺伝子多型と日本人子宮内膜症発症との間に有意な相関を認めなかった。このことより、日本人において EGF および EGFR 遺伝子多型の子宮内膜症発症への関与はみられない可能性が示唆された。

1. Hsieh YY, Chang CC, Tsai FJ, Lin CC, Tsai CH. T homozygote and allele of epidermal growth factor receptor 2073 gene polymorphism are associated with higher susceptibility to endometriosis and leiomyomas. Fertil Steril 2005; 83: 796-9.

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第2022号	氏名	稻垣 美恵子
論文題目	<p>Association study between epidermal growth factor receptor and epidermal growth factor polymorphisms and endometriosis in a Japanese population</p> <p>子宮内膜症における epidermal growth factor(EGF) ならびに EGF receptor(EGFR)遺伝子多型の解析</p>		
審査委員	<p>主査 松尾 雅文</p> <p>副査 西尾 久英</p> <p>副査 佐々木 王人</p>		
審査終了日	平成 19 年 10 月 17 日		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

子宮内膜症の発症において、複数の遺伝子の機能発現と環境因子との関連が注目されている。

Epidermal growth factor(EGF)は上皮成長因子で細胞の成長、増殖、分化において重要な役割を担っており、これまで子宮内膜症細胞のDNA合成促進や増殖への関与が報告されている。

Epidermal growth factor receptor (EGFR)はEGFやtransforming growth factor(TGF α)の受容体として知られており、EGF/EGFR結合は細胞増殖、血管新生、癌の浸潤、転移などにおいて重要な役割を果たしている。これまでにHsieh et al.が台湾人におけるEGFR+2073T alleleの出現頻度が、子宮内膜症患者群でコントロール群に比し有意に高かったという報告をしており、EGFR+2073A /T遺伝子多型が子宮内膜症の発症に関与している可能性が示唆されている。しかし他人種での報告はなく、また子宮内膜症とEGF遺伝子多型についての報告はみられない。本研究は、日本人子宮内膜症症例においてEGF、EGFR遺伝子多型を解析し、これら遺伝子多型の日本人子宮内膜症発症への関与を遺伝疫学的に検討したものである。

本学医学倫理委員会の承認のもとインフォームドコンセントを得た日本人子宮内膜症患者146例と、コントロール群として健常女性新生児 181例を対象とした。疾患群についてはthe revised American Fertility Society (rAFS) classification systemに従い、病気進行別にI期(n=10)、II期(n=8)、III期(n=29)、IV期(n=99)に分類した。対象者の血液からGenomic DNAを抽出し、本遺伝子領域に特異的なプライマーを用いてPCR実行後、EGFR +2073 A/TおよびEGF +61 G/A遺伝子多型をそれぞれ酵素AhuI、BsrIを用いたrestriction fragment length polymorphism (RFLP)によって解析し各遺伝子多型分布と対立遺伝子出現頻度を両群間で比較した。EGFR(+2073A/T) の多型解析についてはforward 5'-ATATATGCCAAAGAAGTAG-3'、reverse 5'-TGATCAGGACAGAGGACA G-3' のprimerを用いて、多型部位を含むDNA断片をPCR増幅し、そのPCR産物を制限酵素BsrIにて切断した。次に、この制限酵素処理されたPCR産物をetidium bromide (0.1 μ g/ml)を含む2 % agarose gel上で電気泳動し、遺伝子型 (A/A、A/T、T/T) を判定した。EGF(+61A/G)についても同様にPCR-RFLP法を用いて解析を行った。forward 5'-TGTCACTAAAGGAAAGGAGGT-3'、reverse 5'-TTCACAGAGTTAACAGCCC-3'の primerを用いてPCR増幅したDNA断片を、制限酵素AhuIにて切断した後に電気泳動し遺伝子型 (A/A、A/G、G/G) を判定した。

【成績】EGFおよびEGFR遺伝子多型分布ならびに各対立遺伝子出現頻度は、疾患群とコントロ

一
群で有意な相関を認めなかった (EGF : p = 0.34 , EGFR : p = 0.37) 。またstage III~IVの重症子宮内膜症群とコントロール群との比較でも有意な相関を認めなかった。

EGF+2073A/T遺伝子多型はこれまで口腔癌、全身性エリトマトーデスなどの疾患への関与が報告されている。またHsieh et al.は台湾人におけるEGFR+2073T allele出現頻度が、子宮内膜症患者群において56.6%でありコントロール群の44.6%に比し有意に高かったと報告している。

今回我々の研究では日本人においてEGFR +2073A/T遺伝子多型分布ならびに各対立遺伝子出現頻度は、疾患群とコントロール群で有意な相関を認めなかった。この結果の乖離については人種差、環境、コントロール群の設定の違いなどが理由として考えられる。一方EGF+61G/A遺伝子多型は悪性黒色腫、胃癌、神経芽腫などの疾患への関与が報告されている。今回子宮内膜症との関連については最初の報告となるが、本研究ではEGF遺伝子多型分布ならびに各対立遺伝子出現頻度は、疾患群とコントロール群で有意な相関を認めなかった。

本研究は、EGFおよびEGFR遺伝子多型と日本人子宮内膜症発症について研究したものであるが、従来ほとんど行われなかったEGFおよびEGFR遺伝子多型と子宮内膜症発症との関連について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士（医学）の学位を得る資格があると認める。